

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1929

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

ALBERT RODRIGUE

Né le 28 Septembre 1903, à Enghien (Seine-et-Oise)

Contribution à l'Etude

DES

Accidents dus aux Phenylarsinates

PRIS PAR VOIE BUCCALE

Président : M. GOUGEROT, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie} ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

—
1929

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES ACCIDENTS
DUS AUX PHENYLARSINATES
PRIS PAR VOIE BUCCALE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1929

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

ALBERT RODRIGUE

Né le 28 Septembre 1903, à Enghien (Seine-et-Oise)

Contribution à l'Etude
DES
Accidents dus aux Phenylarsinates
PRIS PAR VOIE BUCCALE

Président : M. GOUGEROT, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUVE & C^{ie} ÉDITEURS
15, RUE RACINE, 15

1929

LE DOYEN : M. ROGER.

I. — PROFESSEURS

Hydrologie, thérapeutique et climatologie.....
Anatomie
Anatomie médico-chirurgicale.....
Physiologie
Physique médicale
Chimie organique et chimie générale.....
Bactériologie
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....
Pathologie et thérapeutique générales.....
Pathologie médicale.....
Pathologie chirurgicale.....
Anatomie pathologique
Histologie.....
Pharmacologie et matière médicale.....
Thérapeutique.....
Hygiène et médecine préventive.....
Médecine légale.....
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....
Pathologie expérimentale et comparée

Clinique médicale.....

Hygiène et clinique de la première enfance.....
Clinique des maladies des enfants.....
Clinique des maladies mentales et des maladies
de l'encéphale.....
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques ..
Clinique des maladies du système nerveux
Clinique des maladies infectieuses

Clinique chirurgicale.....

Clinique ophtalmologique.....
Clinique urologique

Clinique d'accouchements.....

Clinique gynécologique
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....
Clinique thérapeutique médicale
Clinique oto-rhino-laryngologique
Clinique thérapeutique chirurgicale
Clinique propédeutique
Clinique de la tuberculose.....
Professeur sans chaire.....

MM.
M. VILLARET.
ROUVIÈRE.
CUNEO.
ROGER.
STROHL.
DESGREZ.
LEMIERRE.
BRUMPT.
Marcel LABBÉ.
SICARD.
LECÈNE.
ROUSSY.
CHAMPY.
TIFFENEAU.
LOEPER.
TANON
BALTHAZARD.
MÉNÉTRIÉR.
RATHERY.

CARNOT.
BEZANÇON.
ACHARD.
WIDAL.
MARFAN.
NOBECOURT.

H. CLAUDE.
JEANSELME.
GUILLAIN.
TEISSIER.
DELBET.
HARTMANN.
LEJARS.
GOSSET.
TERRIEN.
LEGUEU.
COUVELAIRE.
BRINDEAU.
JEANNIN.
J.-L. FAURE.
OMBRÉDANNE.
VAQUEZ.
SEBILEAU.
DUVAL.
SERGENT.
L. BERNARD.
BRANCA.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ABRAMI..... Pathologie médicale.
 ALAJOUANINE Neurologie et psychiatrie.
 AUBERTIN..... Pathologie médicale.
 BASSET..... Pathologie chirurgicale
 BAUDOUIN Pathologie médicale.
 BINET..... Physiologie.
 BLANCHETIÈRE Chimie biologique.
 BROCC..... Pathologie chirurgicale.
 BRULÉ..... Pathologie médicale.
 CADENAT Pathologie chirurgicale.
 CHABROL Pathologie médicale.
 CHIRAY..... Pathologie médicale.
 CLERC..... Pathologie médicale.
 DEBRÉ..... Hygiène.
 DOGNON..... Physique.
 DONZELOT... Pathologie médicale.
 DUVOIR..... Médecine légale.
 ÉCALLE..... Obstétrique.
 FIESSINGER... Pathologie médicale.
 GARNIER..... Pathologie expériment.
 GATELLIER... Pathologie chirurgicale.
 HARVIER..... Pathologie médicale.
 HEITZ-BOYER. Urologie.
 HOVELACQUE. Anatomie.

MM.

HUTINEL..... Pathologie médicale.
 JOYEUX..... Parasitologie.
 LABBÉ (Henri) Chimie biologique.
 LARDENNOIS . Pathologie chirurgicale.
 LEMAITRE.... Oto-rhino-laryngologie.
 LEVY-SOLAL.. Obstétrique.
 LEROUX Anatomie pathologique.
 LHERMITTE... Pathologie mentale.
 LIAN Pathologie médicale.
 MATHIEU..... Pathologie chirurgicale.
 METZGER..... Obstétrique.
 MONDOR..... Pathologie chirurgicale.
 MOURE. Pathologie chirurgicale.
 MULON..... Histologie.
 PHILIBERT... Bactériologie.
 QUÉNU..... Pathologie chirurgicale.
 RICHET Fils... Physiologie.
 SÉZARY..... Dermatologie et syphiligraphie.
 VALLERY-RADOT (Pasteur) Pathologie médicale.
 VAUDESCAL... Obstétrique.
 VELTER Ophtalmologie.
 VERNE..... Histologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

BUSQUET..... Pharmacologie
 GUÉNIOT Obstétrique.
 LEQUEUX..... Obstétrique.

MM.

NEVEU-LEMAIRE... Parasitologie.
 RETTERER... Histologie.
 ZIMMERN..... Physique

IV. AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.

ALGLAVE..... Clinique chirurgicale.
AUVRAY..... Clinique chirurgicale.
CHEVASSU..... Clinique chirurgicale.
GOUGEROT.... Clinique médicale.
LAIGNEL-LAVASTINE. Clinique médicale.
LE LORIER.... Clinique obstetricale.

MM.

LEREBoullet.. Clinique médicale in-
fantile.
LÈRI..... Clinique médicale.
MOCQUOT..... Clinique chirurgicale.
PROUST..... Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ ... Clinique chirurgicale.

V. CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé.....	{ Chargé du cours de chirurgie orthopédique- chez l'adulte pour les accidents du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	
CHAILLET-BERT.....	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.

*Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions
émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme
propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni
improbation.*

A mon Père et à ma Mère,

*Avec toute ma reconnaissance du
cœur et de l'esprit.*

Meis et Amicis.

A mon Maître,

Monsieur le Professeur GUGEROT,

*Qui a bien voulu présider cette
thèse. En témoignage de ma respec-
tueuse et profonde gratitude.*

A Monsieur le Docteur Jean MEYER,

Chef de Clinique à l'Hôpital St-Louis,

*Sous la direction duquel j'ai
accompli ce travail. Qui voudra bien
trouver ici l'expression de ma pro-
fonde reconnaissance pour son aide
dévouée et éclairée.*

A mes Maîtres dans les Hôpitaux,

M. le Professeur Auguste BROCA (*in memoriam*), Hôpital des Enfants Malades.

M. le Professeur ACHARD, Hôpital Beaujon.

M. le Professeur NOBÉCOURT, Hôpital des Enfants Malades.

M. le Professeur TEISSIER, Hôpital Claude Bernard.

M. le Professeur BRINDEAU, Clinique Obstétricale Tarnier.

M. le Professeur LEGUEU, Hôpital Necker.

M. le Professeur GUILLAIN, Hospice de la Salpêtrière.

M. le Docteur MAINGOT, Hôpital Laënnec.

INTRODUCTION

Les arsenicaux administrables par voie buccale, ont apparu comme une révélation en thérapeutique anti-syphilitique.

Plus de piqûres ! Plus d'accidents brutaux ! Plus de crises nitritoides ! Tous ces accidents, les praticiens les craignaient avec les arsénobenzènes. Cette soi-disant sûreté, jointe à la facilité d'emploi de ces arsenicaux, administrables per os, a permis d'en multiplier les indications.

Peut-être ces arsenicaux sont-ils moins puissants que les arsénobenzènes ? La chose est encore discutée. Ils stérilisent la Syphilis avant le chancre et d'autre part, ils influent sur la réaction de Bordet-Wassermann qu'ils arrivent à négativer.

Mais, à l'usage, les succès se restreignent. Ces médicaments paraissent cependant être d'excellents anti-syphilitiques de seconde zone, que l'on peut comparer au point de vue des résultats obtenus à tout médicament anti-syphilitique autre que les arsénobenzènes.

Ils sont aussi faciles à prescrire qu'à prendre. Le malade sait absorber un comprimé, seul et sans surveillance. De ce manque de surveillance et de cette facilité d'administration, il peut résulter certains dangers et certains accidents.

Ces accidents ont été mal connus tout d'abord. D'une part, parce que le praticien voit moins les malades ainsi traités. Ils ont à leur disposition un médicament d'un maniement extrêmement aisé. Ils n'éprouvent pas le besoin de retourner chez leur médecin. Et d'autre part, le fait que ces produits sont ingérés contribue à ce qu'on leur rapporte moins facilement les phénomènes qu'on a pu constater.

S'il y a piqure, en effet, on est tenté de penser que les faits observés sont dus au produit inoculé. S'il y a ingestion, on a beaucoup moins conscience de l'activité du médicament : on le croit moins brutal, peut-être même moins actif.

Il existe pourtant un certain nombre d'observations relatant des accidents à la suite d'ingestion de ces médicaments arsenicaux.

Mais les grands accidents sont rares, même exceptionnels. En effet quoique ces médicaments soient employés depuis environ neuf ans, nous ne rapportons que trois cas mortels, et encore sont-ils tous discutables.

Ce travail ne doit donc pas paraître comme une attaque contre ces produits, mais comme une critique s'adressant à leur emploi parfois inconsidéré. L'étude des accidents qui leur sont dus doit permettre d'en mieux régler l'administration et de poser les bases d'une prophylaxie qui fournira le moyen de les éviter.

CHAPITRE I

La Place des Phenylarsinates pris par voie buccale, dans la Pharmacopée

Le radical des médicaments arsénicaux est tantôt trivalent, tantôt pentavalent. Il y a une grosse distinction à faire entre les Phénylarsinates, de valence arsenicale cinq et les arsenobenzènes de valence trois.

Ces arsenobenzènes sont :

- Arsenobenzol ou Salvarsan — ou 606 — ou Dioxydiaminoarsenobenzol.
- Novarsenobenzol ou Néo-Salvarsan ou 914.
- Sulfarsenol ou dérivé méthylol sulfureux des arsenobenzènes.
- Galyl ou dérivé phosphamidé des arsenobenzènes.
- Luargol ou dioxydiaminobenzène - stibo - bromo-argentique.

En outre, ces médicaments ont un reste arsenical chimiquement neutre.

Dans la classe des médicaments arsénicaux pentavalents, nous avons les Phénylarsinates et les Methylarsi-

nates. (Différence chimique d'un radical methyl au lieu d'un radical phenyl). Citons parmi les methylarsinates :

L'Arrhenal ou Methylarsinate.

Le Cacodylate ou Dimethylarsinate.

Restent alors les Phenylarsinates, à radical arsenical pentavalent, comprenant plusieurs médicaments, parmi lesquels deux seulement, ceux qui nous intéressent ici, sont administrables par voie buccale. Ils doivent cette propriété à l'acidité de leur reste arsenical qui leur permet de donner des sels alcalins solubles, absorbables par la muqueuse digestive.

Cette classe comprend :

— L'Aminophenylarsine ou Atoxyl.

— La Benzosulfonaminophenylarsine ou Hectine.

— L'Oxyacetylaminophenylarsine de diéthylamine ou Acetylarsan, et ses dérivés.

— L'Acide phenylglycine-amino-arsinique ou Tryparsamide.

— L'Acide acétylaminooxyphenylarsinique ou Stovarsol.

— L'Acide formylaminooxyphenylarsinique ou Treparsol.

Ces deux derniers corps renferment dans leur formule à la fois du phénol et de l'arsenic. Il est intéressant de noter à ce sujet que les accidents des arsenobenzènes ont pu être attribués à l'un ou l'autre de ces deux éléments constituants.

L'acide acétylaminooxyphenylarsinique, après avoir

été employé surtout comme anti-syphilitique, et particulièrement dans un but préventif, est plus utilisé actuellement dans le traitement des amibiases et des infections intestinales.

L'acide formylaminooxyphenylarsinique est utilisé presque uniquement dans le traitement anti-syphilitique, sans présenter d'ailleurs de spécificité absolue.

CHAPITRE II

Classification des Accidents

Leur énumération - Leur discussion

CLASSIFICATION DES ACCIDENTS

Nous avons cru pouvoir diviser les accidents observés à la suite d'ingestion des dérivés acétylé et formylé de l'acide oxyaminophenylarsinique en quatre grandes séries cliniques :

— 1° *Accidents mortels.*

Dont nous rapportons trois cas, tous différents et tous discutables, mais tous impressionnants et pleins d'enseignement.

— 2° *Accidents hépatiques et digestifs.*

— 3° *Accidents éruptifs.*

Comprenant des éruptions diverses, aussi bien des érythèmes du 9^e jour que des érythèmes accompagnés

de polynévrite ou que des éruptions à élément unique localisé.

— 4° *Crises nitritoides.*

1°) **Accidents mortels**

Nous avons rassemblé ici trois observations d'accidents mortels survenus à la suite d'ingestion d'acide formylaminooxyphenylarsinique employé aux doses thérapeutiques indiquées.

OBSERVATION N° 1. — **Un cas de mort par le Treparsol**, par Et. May (Société Médicale des Hôpitaux, 1926, n° 2, p. 1176. -- Séance du 2 Juillet 1926).

Mme X..., 43 ans, est au début d'une grossesse. Elle ne présente aucun antécédent ni aucun symptôme de spécificité. Son Bordet-Wassermann est négatif, ainsi que celui de son mari et elle a eu précédemment un enfant parfaitement bien portant. Mais dans l'intervalle, elle a fait deux fausses-couches, et un spécialiste, consulté, lui conseille par mesure de prudence, un traitement au Treparsol. Le traitement est prescrit pour 4 jours, à doses croissantes, en commençant par un comprimé et en augmentant chaque jour d'un comprimé, pour terminer par quatre. La dose totale est ainsi de 10 comprimés, soit 2 gr. 50 de médicament, chez une femme robuste et qui ne présente aucune tare organique.

Le traitement est commencé un jeudi et les deux premiers jours se passent sans incident. Le samedi, jour où la malade absorbe trois comprimés, elle accuse un peu de pesanteur d'estomac et quelques coliques. Mais elle n'y prête pas attention et cela ne l'empêche pas de prendre le lendemain dimanche les quatre derniers comprimés prescrits.

Les petits troubles digestifs persistent le lundi, un peu plus

accentués, peut-être, mais sans revêtir de caractère alarmant. Le mardi, la malade est plus mal à l'aise au réveil. Elle vomit dans la matinée. Après le déjeuner, nouveaux vomissements, teintés de sang cette fois.

Vers 5 heures du soir, brusquement, les grands accidents éclatent : Après une très courte période où la malade ne trouve plus ses mots, elle tombe, frappée d'apoplexie, et à partir de ce moment, ne reprendra plus connaissance.

Lorsque je la vois vers 9 heures du soir, elle est en plein coma. La face est extrêmement vultueuse, avec stertor accentué. Elle présente une hémiplegie gauche et à des intervalles assez rapprochés, de violentes crises de contractures des quatre membres. Dans la deuxième moitié de la nuit, les vomissements reprennent, sous forme de grandes hématomèses de sang noir et la mort survient vers 5 heures du matin, 12 heures environ après le début des accidents.

DISCUSSION

M. Et. May conclut à la nature toxique certaine des accidents.

Il élimine l'éclampsie, car la malade enceinte n'avait pas d'albumine dans ses urines. Il élimine également l'hémorragie primitive indépendante du médicament absorbé. (Absence de tares organiques).

D'autre part, l'intervalle libre entre le début et la dernière prise du médicament et le coma brutal, rapidement mortel affirment : Grands accidents nerveux de l'intoxication arsenicale.

Les doses (M. May a examiné le tube) ont été prises normalement.

M. May pense qu'il ne faut pas livrer les malades à

eux-mêmes, qu'il faut rechercher les petits signes d'intolérance (qu'il avait d'ailleurs observés : petits troubles digestifs, quelques douleurs stomacales, un peu de colique) et explorer la sensibilité des malades à l'Arsenic.

M. Flandin répond que la constatation de ces petits signes aurait dû faire cesser la médication dès le troisième jour.

Il trouve d'autre part que la progression a été trop rapide et insiste sur la nécessité de la lente progression des doses.

Il insiste également sur l'obligation de surveiller médicalement les malades soumis à un tel traitement.

Au Congrès de Bruxelles de 1926 (C. R. 1926, p. 207) M. Clément-Simon a fait une communication ayant pour titre : « Le Traitement de la Syphilis par l'ingestion de Tréparsol » où il dit notamment :

« Dès nos premières publications, et j'y ai insisté avec M. Flandin dans notre communication à la Société Médicale des Hôpitaux, j'ai indiqué que le Tréparsol, au même titre que tous les Arsenicaux, pouvait provoquer des phénomènes d'intolérance. Nous indiquions que les principaux de ces symptômes étaient : la céphalée, la diarrhée, des éruptions du type urticarien ou érythémateux. A vrai dire, ces phénomènes étaient exceptionnels dans le milieu hospitalier, mais nous les observions plus souvent dans la clientèle de ville. Leur fréquence est cependant dans tous les cas beaucoup moins grande qu'avec des injections de 914.

D'autre part, jamais nous n'avons observé d'accidents inquiétants ou même sérieux. M. Fernet, seul, chez une

malade très intolérante aux arsénobenzènes avait signalé une crise nitritoïde.

Cependant nous avons indiqué, qu'exceptionnellement, les malades intolérants par la voie buccale pouvaient se montrer tolérants par la voie parentérale, alors que c'est le contraire qui a lieu le plus souvent.

Ces diverses remarques ont été confirmées par plusieurs expérimentateurs, certains auteurs, surtout à l'étranger, notant la remarquable tolérance du médicament et dépassant les doses indiquées par nous.

Aussi, le cas de mort qui vient d'être publié par M. Et. May nous a-t-il profondément impressionnés, mon collaborateur M. Flandin et moi-même. A la vérité, on peut discuter à mon avis la réalité de l'intoxication de cette femme enceinte, de 43 ans, qui présente avec une faible dose de médicament des troubles digestifs, il est vrai, et des contractions des quatre membres, mais aussi une hémiplegie. Le diagnostic d'hémorragie cérébrale peut, me semble-t-il, être posé et c'est la première fois à ma connaissance que l'hémorragie cérébrale et l'hémiplegie sont signalées comme conséquences de l'intoxication arsenicale.

Les cas de mort par 606 et 914 sont, malheureusement, assez nombreux pour qu'on ait pu se faire des idées nettes sur la symptomatologie et sur les lésions anatomopathologiques de l'intoxication arsenicale. Ce qui domine le tableau clinique, ce sont les convulsions épileptiformes sans paralysies d'un type quelconque, hémiplegique,

comme dans le cas d'Et. May, ou autre). A l'autopsie, on ne trouve que de la congestion vasculaire avec exosérose, d'où le nom d'apoplexie séreuse judicieusement donné au syndrome par M. Milian. Il n'y a pas de ruptures vasculaires, ni aucune lésion pouvant expliquer une hémiplégie qui d'ailleurs, nous le répétons, n'existe jamais.

Dans le cas d'Et. May, si l'on rejette comme lui, le diagnostic d'hémiplégie banale ou syphilitique, il faut donc admettre qu'il s'agit d'un *premier* cas d'hémiplégie au cours de l'intoxication arsenicale.

Mais même en admettant ce dernier diagnostic, on peut dire que la mort par ingestion de Tréparsol est d'une extrême rareté puisque on n'en a signalé qu'un seul cas, alors qu'on peut évaluer par dizaines de mille les malades qui ont absorbé ce médicament.

Mais il est évident qu'on ne doit pas oublier que l'Arsenic reste pour certains sujets, sous quelque forme qu'il se présente, un médicament toxique, alors que d'autres sujets le tolèrent d'une manière stupéfiante. Nous avons vu un malade qui pendant près d'un an a absorbé presque quotidiennement 1 gr. de Tréparsol, soit une quantité représentant 100 gr. de 914 et 20 gr. d'Arsenic métallique. Son état général était plus que bon, euphorique.

Pratiquement, et ce sera notre conclusion qui est d'ailleurs celle d'Etienne May, il faut, quelque bonne que soit en général la tolérance des malades pour le Tréparsol, en surveiller l'administration avec prudence.

Il n'y a pas de raisons pour se priver des services que

peuvent rendre les arsenicaux pentavalents administrés par voie buccale ».

Il nous paraît intéressant de noter que dans les intoxications par l'acide arsénieux, il a été constaté des accidents, assez rares d'ailleurs, revêtant une forme cérébro-spinale, avec coma d'emblée et paralysies, qui pourraient peut-être expliquer l'hémiplégie de cette malade.

OBSERVATION N° 2. — Accident mortel pouvant être attribué à une intoxication suraigüe par l'acide Formylaminooxyphénylarsinique. (M. Jean Meyer, Bulletin de la Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie, 1929, pp. 394-5-6-7-98-99. — Séance du 18 Avril 1929).

Le jeune André âgé de 9 ans, est traité pour syphilis héréditaire. Le diagnostic en a été fait occasionnellement à la faveur d'un examen médical de ses parents dont le Wassermann était positif. Il est vraisemblable que son père a été contaminé avant son mariage. Par ailleurs son grand-père maternel est tabétique, ce qui laisse supposer une intrication des sources tréponémiques.

L'enfant pèse 29 kg. Il est intelligent, bien développé, non sans quelques dystrophies : saillie des bosses frontales, voute ogivale, axyphoïdie, scoliose légère.

Depuis trois ans, il suit des cures régulières et trimestrielles d'acide formylaminooxyphénylarsinique, six semaines de cure, quatre jours par semaine, un comprimé de 0,25 gr. par jour. Ce traitement a toujours été parfaitement toléré. Dans l'été, il présente quelques troubles digestifs et une appendicite chronique est suspectée.

En Novembre 1928, il subit une adénoïdectomie. Il était fatigué depuis trois ou quatre mois, sans fièvre, à la suite d'une série de petites infections rhino-pharyngées. Aussitôt remis, il

reprend une cure arsenicale. Il y avait trois mois pleins qu'il n'avait pas été traité.

Dans la première semaine de Décembre, il prend quatre jours de suite un comprimé de 0,25 gr. La deuxième semaine, il en prend une dose un peu plus élevée : un comprimé et demi (0,37 gr.). Au cours de cette semaine, à ce que nous avons appris plus tard, il a eu une poussée d'urticaire. D'autre part, la cure a été par erreur prolongée 5 jours (1 jour de trop).

Au cours de la troisième semaine, il reprend quatre jours de suite la même dose. Mais le troisième jour, il a l'occasion de faire un gros repas et reste maussade, mal à l'aise. Cela ne l'empêche pas d'aller à l'école le quatrième jour et de prendre son médicament.

Le 20 Décembre, je l'examine vers 1 heure. Au réveil, il avait été pris de vomissements répétés, alimentaires, puis bilieux, avec une certaine douleur abdominale. Ses parents s'étaient inquiétés d'autant plus qu'une hypothèse d'appendicite chronique avait été soulevée quelques mois auparavant.

L'enfant est dans un état d'adynamie invraisemblable, immobile, en pleine résolution musculaire, incapable du moindre mouvement, n'ouvrant pas même les yeux, ne parlant pas. C'est à peine s'il se penche sur le côté pour vomir et au cours de l'examen, il a, à cinq ou six reprises, un vomissement verdâtre, liquide, fusant en gorgée. L'enfant est blanc, les yeux creux, le nez pincé. Le ventre est souple, avec une légère douleur à la pression de la fosse iliaque droite. Quelques râles ronflants aux poumons. Le pouls est imperceptible. Le cœur bat à 180. La température est à 36°5. La raie blanche est apparente. Signalons que les reflexes sont normaux. Ni sucre, ni albumine dans les urines.

Une injection de 5 milligrammes d'adrénaline a ranimé le pouls sans faire cesser les vomissements.

Le diagnostic à ce moment se discutait entre une appendicite

toxique et un empoisonnement, avec une réserve pour le début anormal de quelque maladie infectieuse suraiguë.

A 6 heures du soir, même état. Des injections d'adrénaline ont été faites à 3 et 5 heures. Un goutte à goutte rectal glycosé, d'un demi-litre, est institué. On a bien eu une selle moulée, mais les vomissements porracés persistent. L'anurie est absolue.

A 9 heures du soir, les vomissements cessent ; le pouls est assez bon. Toujours pas d'urines. Sensibilité abdominale bien peu accusée, mais plus nette à droite. Des consultants, médecins et chirurgiens, ne parviennent pas à trancher entre appendicite et empoisonnement. Ce qui est évident, c'est qu'aucun traitement chirurgical n'est immédiatement possible.

A 3 heures du matin, l'enfant a perdu connaissance. Le tableau clinique change du tout au tout. Un syndrome méningé se développe. Les membres sont contracturés, quelques mouvements convulsifs se manifestent au visage. Le ventre est souple et plat. Le pouls est bien frappé. On recueille quelques c.c. d'urine albumineuse. La température est à 37°5. Le traitement : adrénaline, sérum rectal, est poursuivi.

A 7 heures : coma complet avec contracture généralisée, Kernig, agitation diffuse. L'enfant lance bras et jambes, se découvre sans cesse. Par instants, s'ébauchent des mouvements cloniques des membres et des globes oculaires. Il perd ses urines. Température : 39°.

Une ponction lombaire recueille un jet de liquide limpide renfermant :

4 Lymphocytes.

70 cgr. d'albumine.

Wassermann partiellement positif.

Benjoin négatif.

A 8 heures du soir, le visage est bouffi et cyanosé. Les contractures et l'agitation persistent. Les convulsions ne sont pas plus nombreuses et restent ébauchées. Température : 40°5. Pouls : 150.

Le diagnostic d'intoxication arsenicale est de plus en plus vraisemblable.

Un de nos maîtres, appelé en consultation, nous propose d'essayer l'hyposulfite de soude en intra-veineuse (5 cc. à 10 %) dont une première injection est faite tout de suite, et une autre au matin.

Vers 7 heures du matin, la respiration a pris le rythme de Cheyne-Stokes. Les convulsions se sont multipliées, la cyanose est accusée, le pouls filant. Température : 41°. Mort à 10 heures, soit cinquante heures après le premier vomissement.

En résumé : un enfant de 9 ans est traité à l'acide formylaminooxyphenylarsinique depuis trois ans sans aucun signe d'intolérance. La dose est élevée, mais reste modérée. Subitement, au milieu d'une cure, il présente des vomissements incoercibles, avec ventre douloureux, une dépression musculaire et circulatoire extrêmement accusée, une température normale ; après une très faible rémission, vers la dix-huitième heure qui suit le premier vomissement, il tombe dans le coma : contractures généralisées, crises convulsives répétées. La température monte vers 40°, le ventre est souple, non ballonné, les urines sont albumineuses, cyanose, Cheyne-Stokes. Mort en deux jours.

Le seul point particulier qui ait marqué le début des accidents est la notion d'une poussée d'urticaire quelques jours auparavant, qui indiquait peut-être une petite défaillance hépatique, et d'un gros excès alimentaire l'avant-veille.

DISCUSSION

Le principal diagnostic discuté a été celui d'appendicite toxique. En effet, l'enfant était suspect, un point appendiculaire avait été reconnu quelques mois auparavant, mais sans une certitude assez pressante pour permettre d'exiger une intervention chirurgicale. Le début

brutal, avec des vomissements, une sensibilité abdominale prédominant à droite, faisaient penser à l'appendicite. L'absence de fièvre ne suffisait pas à éliminer ce diagnostic, les formes toxiques pouvant rester apyrétiques. Les chirurgiens, consultés dès les premières heures, hésitaient encore ; mais il n'y avait aucune défense musculaire, aucun empâtement abdominal. L'exagération des vomissements, l'absence de vomito-negro, étaient plutôt en faveur d'un empoisonnement que d'une appendicite. Plus tard, le ventre est resté souple, sans ballonnement, signe qui ne manque jamais dans une péritonite. Enfin, la réaction encéphalique, la brusque hyperthermie, la disparition de tout symptôme abdominal, venaient lever les derniers doutes.

Une méningite aiguë a pu être soupçonnée pendant quelques heures, lorsque le coma et les contractures ont dominé le tableau clinique, mais la ponction lombaire en a fait justice.

En fait, si on n'admet pas le diagnostic d'empoisonnement, il ne semble pas possible d'en proposer un autre ; seule, l'intoxication arsenicale est admissible.

Ce qu'on peut reprocher à ce diagnostic, c'est le manque de preuves positives. Il est fondé sur :

La notion d'une cure arsenicale, l'allure dramatique d'un empoisonnement aigu, l'analogie avec l'apoplexie séreuse arsénobenzolique, dont on retrouve les accidents digestifs, les contractures, le coma, la cyanose, l'hyperthermie terminale, enfin sur l'élimination de toute autre hypothèse satisfaisante. L'intoxication admise, il importe d'insister sur certaines conditions de son apparition : la

médicament était parfaitement toléré depuis trois ans. Une nouvelle cure était faite, à une dose un peu plus forte, mais encore modérée. Aucun petit signe ne permettait de prévoir une brusque intolérance. Mais nous connaissons ces intolérances subites et inexplicables, au cours des traitements arsenobenzoliques. Parmi les accidents attribués aux Phénylarsinates pris par voie buccale, cet accident est le premier qui se présente sous cette forme. Il diffère de celui de M. Etienne May (hémiplegie) et de celui de MM. Dargein et Doré. Comme pour tout cas exceptionnel, il reste nécessairement un doute sur son interprétation. Il nous manque l'examen nécropsique. Mais, en dehors de l'atrophie jaune du foie, aucun symptôme n'est pathognomonique d'une intoxication par les Arsenicaux organiques. Le dosage de l'Arsenic dans les viscères et, en particulier dans le foie, s'il montrait une rétention massive du métalloïde, serait le seul argument décisif.

Nous ne nous permettrons aucune conclusion pratique, puisque l'accident que nous publions est un fait d'exception. Tout au plus serait-il peut-être indiqué, en rappelant les faits qui ont précédé le déclenchement de cet accident, de mettre en garde les malades traités par les Phénylarsinates, pris « per os », contre les phénomènes digestifs possibles. Le moindre trouble gastro-hépatointestinal doit motiver l'interruption passagère de la médication.

M. Flandin répond :

« Je connais d'autant mieux le cas rapporté par

M. Jean Meyer, que c'est moi qui lui ai confié le soin de suivre les enfants de la famille dont il est question.

C'est moi qui ai institué, depuis plusieurs années, le traitement par le Tréparsol de cette syphilis familiale, traitement régulièrement suivi et parfaitement supporté.

Quelques mois avant les incidents rapportés par M. Jean Meyer, j'avais revu l'enfant. Il faisait une poussée d'adénoïdite, ainsi qu'une atteinte appendiculaire assez nette pour que le diagnostic d'appendicite put être, non pas suspecté, comme le dit M. Jean Meyer, mais formellement posé. Il avait été décidé que l'enfant serait opéré, et de son adénoïdite et de son appendicite.

J'étais convaincu que ces décisions avaient été exécutées, lorsque j'appris le drame que M. Jean Meyer vient de nous exposer. Comment convient-il de l'interpréter ?

Un enfant de 9 ans présente des signes d'appendicite chronique. Il fait un gros écart de régime, a des douleurs, des vomissements, la classique indigestion. En quelques heures, évolue un syndrome toxi-infectieux aigu, avec vomissements alimentaires, puis bilieux, puis porracés ; l'état général est frappé à tel point que l'enfant ne réagit plus, que ses symptômes abdominaux passent au second plan ; le pouls s'accélère, la température monte ; quand elle atteint 39-40° : convulsions et réaction méningée — symptômes classiques chez un enfant. Enfin, coma et mort.

Dans les cliniques de Dieulafoy, dans tous les articles sur l'appendicite rédigés bien avant l'apparition de l'Arse-
nic en thérapeutique anti-syphilitique, on retrouve de

telles descriptions. Ce sont celles des formes hypertoxiques d'emblée, de l'appendicite, si brutales, que l'intervention chirurgicale est inutile si elle n'est pas faite dans les deux heures.

Un autre drame abdominal suraigu pourrait donner lieu à des symptômes du même ordre : celui provoqué par la pancréatite aigue.

En l'absence d'autopsie, il est impossible de rien affirmer et des observations comme celles de M. Jean Meyer restent forcément inutilisables.

Il y a malheureusement une tendance fâcheuse à attribuer à la syphilis ou au traitement, qu'il soit mercuriel, bismuthique ou arsenical, tous les accidents survenant chez un syphilitique.

Je crains que M. Jean Meyer n'ait obéi à cette tendance. Il a l'excuse que tous les tableaux de l'intoxication aiguë de l'organisme ont des traits communs et que la discrimination clinique en est difficile, pour ne pas dire impossible. »

M. Milian :

« Il est infiniment regrettable, en effet, que l'autopsie du malade n'ait pas été pratiquée. Mais, cliniquement, l'observation de M. Jean Meyer retrace le tableau très précis d'un cas d'apoplexie séreuse, comme on en observe avec le 914 ou le 606, et même avec le tréparsol, ainsi que j'en ai publié une observation dans la Revue Française de Dermatologie et de Vénérologie, 1928.

Ces cas peuvent se schématiser en effet de la façon suivante, et c'est bien le schéma de l'observation de M. Jean Meyer :

1^{er} stade : céphalée, vomissements, torpeur.

2^e stade : convulsions épileptiformes pendant plusieurs heures.

3^e stade : coma dans l'hyperthermie et mort.

Le tout évoluant en deux ou trois jours.

Je ne connais pas d'autre maladie réalisant un tableau symptomatique si inéluctablement progressif et à évolution si brutale et si rapide. »

M. Jean Meyer (Bulletin de la Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie, Mai 1929) fait remarquer que M. Flandin était au courant de l'observation et avait eu connaissance intégrale de la communication qui devait être faite.

Quant à nous, il nous semble que le diagnostic d'Intoxication arsenicale suraiguë soit le plus vraisemblable. Pour venir renforcer notre opinion, nous avons encore la notion de ce que trois médecins et chirurgiens des Hôpitaux ont été appelés en consultation, et qu'aucun d'entre eux n'a voulu poser définitivement le diagnostic d'appendicite à forme hypertoxique. C'était vraiment le seul diagnostic qui pouvait empêcher M. Jean Meyer d'affirmer l'Intoxication arsenicale.

OBSERVATION 3. — Un cas de mort par le Tréparsol, par MM. G. Dargein et M. G. Doré (de Toulon). (Société Médicale des Hôpitaux, 1926, n° 2, pages 1653, 1654, 1655. — Séance du 28 Novembre 1926. Communication faite le 19 Novembre 1926).

X..., 55 ans, entre à l'Hôpital Saint-Anne, le 28 Février, pour hématomérose survenue le matin même à 7 heures.

Dans ses antécédents, il nie tout accident vénérien. Il avoue

des habitudes éthyliques (absorption de trois litres de vin par jour).

Depuis six mois, il souffre de douleurs, siégeant dans la zone péri-ombilicale, survenant le matin au réveil et trois heures après le repas de midi, comparées à des brûlures légères, calmées par l'absorption d'aliments, s'accompagnant de tendance à la constipation. Malgré ces douleurs, il ne suit aucun régime, prend des mets épicés et continue à boire du vin avec excès et des apéritifs. Il a des pituites le matin et des renvois acides dans la journée.

L'examen de l'appareil digestif montre une langue sèche, une denture en très mauvais état. Le ventre est souple, mais la palpation réveille une douleur à droite, au-dessus de l'ombilic, avec contracture du grand droit de ce côté.

Les selles sont liquides, franchement mélaniques.

Le foie, plutôt petit, ne déborde pas les fausses côtes, n'est pas douloureux. La rate n'est pas perceptible.

Rien à signaler du côté des appareils respiratoire et circulatoire.

La tension est (Pachon) : Maximum : 16.5

Minimum : 9

Ind. osc. : 3.5

Les urines, peu abondantes, (oligurie en rapport avec la diète à laquelle est soumis le malade) ne renferment que des traces d'albumine.

Les pupilles sont égales, en myosis. Elles réagissent à l'accommodation, sont paresseuses à la lumière.

Il y a abolition des réflexes rotuliens, achilléens, et cutanés plantaires. Le malade est mis à la diète absolue, glace à sucer, chlorure de calcium. L'hématémèse (d'avant son entrée) de sang noirâtre coagulé, évaluée à un plein crachoir, ne s'est plus reproduite, mais les selles sont restées sanglantes jusqu'au 5 Mars, pour reprendre ensuite une apparence normale.

L'examen du sang prélevé à l'entrée, donne :

Globules rouges	3.900.000
Globules blancs	16.000
Polynucléaires neutrophiles	79
Eosinophiles	2
Lymphos	13
Monos	6

et : Wassermann très fortement positif.

On prescrit alors, pendant quatre jours, à partir du 4 Mars, le Tréparsol, à dose de quatre comprimés par jour. Cette absorption n'amène aucun trouble. Les selles deviennent spontanées, un peu pâteuses, mais non sanglantes.

On cesse le médicament, et le 11 Mars, c'est-à-dire quatre jours après la dernière prise, on note un léger état de confusion avec embarras de la parole et soubresauts tendineux. Le 12 Mars, à 6 heures du matin, le médecin de garde est appelé et constate un état comateux. Le malade fume la pipe. Les yeux sont ré-vulsés en haut et à gauche.

Il y a anesthésie cornéenne de ce côté. Hypotonicité marquée. Babinski positif des deux côtés. Incontinence des matières fécales.

On pratique une ponction lombaire qui donne issue à un liquide clair, où on trouve :

Wassermann	positif
Albumine	4 gr. 50
Pas de réaction leucocytaire.	
Globules rouges assez nombreux.	

Application des sangsues aux mastoïdes. Saignée de 200 gr. Le malade succombe le soir, à 22 heures, sans avoir repris connaissance.

L'analyse des dernières urines (450 gr.) émises la veille du décès indique :

Urée	25 gr. par litre
Réaction acide	1 gr. 95 en $\text{PO}^4 \text{H}^3$
Ammoniaque	1 gr. 36

Traces d'albumine.

Ni sucre, ni pigments biliaires.

Urobiline et Indican légèrement anormaux.

Rapport azoturique 0,59

Coefficient de Maillard 0,11

La recherche de l'As organique (réaction d'Abelin) n'a pas été pratiquée.

Dans le sang prélevé par saignée, on trouve :

Urée 1 gr. par litre

Az résiduel 0,12

Bilirubine 1 pour 35.000

Autopsie : Cœur gras de 340 gr.

Pas de lésions vasculaires.

Aorte athéromateuse.

Estomac : Suffusions hémorragiques marquées, surtout au niveau de la région du cardia et de la partie la plus déclive de la grande courbure.

La région pylorique est le sujet d'un ulcère écaillé de la dimension d'un gros pois, et le bulbe duodénal est entouré par une tumeur squirrheuse en virole.

Le foie (teinte muscade à la coupe) pèse 1150 grammes et présente des traces de sclérose.

Au niveau du cerveau, on cherche avec soin l'existence d'un foyer qui n'est pas retrouvé.

La faux du cerveau est fortement adhérente à gauche. On constate uniformément répandu dans la substance blanche, un piqueté hémorragique confluent, surtout au niveau des lobes frontaux. Mais il n'existe pas d'altérations des noyaux, pas de foyer de ramollissement ou d'hémorragie, pas d'inondation ventriculaire.

DISCUSSION

Il semble bien qu'on ait eu affaire ici à une apoplexie séreuse. Les accidents, en effet, surviennent après une véritable incubation de quatre jours. — On constate la même chose dans les observations d'apoplexies séreuses dues soit au 914, soit au 606. Les lésions macroscopiques sont également les mêmes que celles constatées aux autopsies des malades ayant succombé après injections de 914 ou de 606.

Résumé des discussions relatives à ces trois accidents mortels

En résumé ces trois cas sont tous différents les uns des autres et leur pathogénie est dissemblable, leur étiologie arsenicale étant identique. L'intoxication s'est présentée sous deux formes :

Le cas de M. Et. May relate une hémiplégie.

Les cas de M. Jean Meyer et de MM. Dargein et Dore se rapportent tous les deux à une apoplexie séreuse, mais leurs symptômes ne sont pas absolument identiques.

2°) ACCIDENTS HEPATO-DIGESTIFS

A. — Accidents hépatiques

Les Ictères

Nous n'avons retrouvé aucune observation d'ictères survenus à la suite d'ingestion de stovarsol ou de trépar-

sol. Nous en connaissons cependant un certain nombre. Il est d'ailleurs impossible de fournir beaucoup de détails sur ces quelques cas.

Il résulte de cinq à six cas connus par conversation avec les auteurs qui les ont observés que :

— L'ictère survient peu après le début de la cure, vers la deuxième ou la troisième semaine.

— C'est un ictère banal, peu fébrile, mais, signe très important : c'est un ictère prolongé.

D'autre part, dans une observation relue à l'Institut d'Actinologie, la malade était une syphilitique traitée par les rayons ultra-violets pour lupus.

Elle raconte :

A la 2^e semaine, on a commencé le Tréparsol, parce qu'elle était intolérante au sulfarsénol et à l'acétylarsan. Les doses administrées étaient les suivantes :

La 1^{re} semaine, on lui donne :

1/2, puis 1, puis 1 1/2, puis 2 comprimés.

La 2^e semaine, on lui donne :

2, puis 2 comprimés.

A ce moment, ictère foncé, avec gros troubles digestifs. Le sujet a beaucoup maigri. Après trois mois, les selles sont encore décolorées et les urines foncées. Pas de prurit. La sédation est lente, très lente même, puisque le sujet était encore subictérique quand il est revenu pour reprendre son traitement par les rayons ultra-violets.

Ces ictères sont-ils dus au Tréparsol ?

Ici se place alors la grosse discussion, non encore close d'ailleurs sur l'étiologie de ces accidents. Ces ictères

sont-ils dus à l'Arsenic ? Ou bien sont ils dus à la Syphilis et proviennent-ils d'une réaction d'Herxheimer ?

Les auteurs ne sont pas d'accord et il nous semble délicat de vouloir conclure d'une manière absolue entre :

Ictère arsenical et Ictère syphilitique.

Il nous semble toutefois que la date d'apparition de cet accident dans le cas présent est plutôt en faveur d'un ictère arsenical, sans vouloir d'ailleurs l'affirmer d'une façon certaine.

B. — Accidents digestifs

a) *Accidents digestifs graves*

M. Guido-Izar, dans une communication qu'il a faite au Circolo di Cultura di Catania le 28 septembre 1924, rapporte qu'il a traité un malade, atteint d'amibiase, par le Stovarsol et fournit l'observation suivante concernant les troubles digestifs dont ce malade a souffert. Ces troubles ont été assez sérieux pour motiver une interruption de traitement :

L... G..., propriétaire, 42 ans, de Paternò, atteint d'amibiase intestinale chronique. Le 20 septembre, il ingère une pastille de 0 gr. 25 de Stovarsol. Il présente des douleurs abdominales et des vertiges.

Le 21 septembre, le malade prend une pastille de Stovarsol à 6 heures du matin.

A 9 heures, violentes douleurs abdominales, qui durent jusqu'au soir. Diarrhée. Ténésmes vésical et rectal, sueurs profuses et vertiges, contraignant le malade à garder le lit. Tachycardie.

La médication est arrêtée.

M. L. Bory, dans une communication qu'il a faite à la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie le 17 mai 1923, rapporte l'observation d'un cas d'intoxication par le Stovarsol qui a débuté par des troubles digestifs graves et qui a pris ensuite l'allure d'une intoxication généralisée :

Un cas d'intoxication par le Stovarsol au cours d'un traitement préventif de la Syphilis, par M. Louis Bory (Bulletin de la Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie, 17 Mai 1923, pages 283, 284.)

Malade de 44 ans dont le mari était venu porteur d'un accident primitif datant de quelques heures. L'examen de Fontana, positif, me faisait mettre l'homme au traitement. Des rapports sexuels, la nuit précédente, laissaient craindre que la femme soit contaminée.

Il était nécessaire, prudent en tout cas, de la soumettre à un traitement préventif qui ne lui permit pas de soupçonner ce qu'on craignait pour elle et qui n'était que trop certain pour son mari. Les pastilles de Stovarsol me parurent, mieux que les injections d'arsénobenzène, se prêter à cette petite manœuvre de prévention et de dissimulation. Je les prescrivis donc, pendant une première période de trois jours, à la dose de trois comprimés de 0 gr. 25 chaque matin, suivant le mode d'emploi indiqué. Après un repos de huit jours, une deuxième série semblable était prévue.

La première série fut parfaitement supportée, mais le premier jour de la deuxième série, deux heures environ après la prise à jeun des trois comprimés, surviennent : un malaise, des coliques, des vomissements. Dans l'après-midi, l'état s'est aggravé. La malade souffre de partout, courbaturée à l'extrême, souffre violemment de la tête, a de la diarrhée, des vomissements ou un état nauséux constant. Lorsque nous la voyons le soir, elle nous paraît très déprimée, le visage un peu bouffi. La pouls est

rapide et faible. La température dépasse 39°. La malade tousse, est un peu essouffée, et est gênée par une sensation de barre épigastrique.

Nous nous trouvions alors en période de grippe et si nous n'avions connu le début des accidents peu après l'ingestion des pastilles arsenicales, il eut été facile d'attribuer à l'invasion d'une grippe la genèse de tous ces phénomènes.

Le lendemain, après une nuit agitée et sans sommeil, la diarrhée persiste comme d'ailleurs tous les symptômes de la veille, sauf les vomissements. La légère bouffissure du visage ne s'est pas aggravée. Mais les jambes paraissent également oedématisées par places. En ces points, la peau a une couleur rouge sombre qui s'accroît en devenant ardoisée les jours suivants. La toux sèche correspondait à des signes de congestion, en foyers mal limités, mais disséminés dans les deux poumons.

Cet état un peu inquiétant n'eut pas de durée. Déjà, le troisième jour, la fièvre était tombée, les phénomènes intestinaux s'étaient apaisés et quelques râles fins seulement persistaient le quatrième jour en quelques points du parenchyme pulmonaire. Seules, les plaques ardoisées persistaient encore sur l'abdomen, la face interne des cuisses, les avant-bras, mais complètement affaiblies et manifestement en voie de guérison.

Le traitement préventif fut repris, mais avec des sels de bismuth qui furent parfaitement tolérés, huit jours après le début de cette crise dont la période un peu inquiétante avait duré trois jours.

b) *Petits accidents digestifs*

Ces petits accidents sont :

- Nausées.
- Diarrhée.
- Vomissements.

Ils sont extrêmement fréquents au cours des traite-

ments par les dérivés acétylé ou formylé de l'acide oxyaminophénylarsinique.

On les retrouve dans grand nombre d'observations et le plus souvent, ils sont les annonciateurs d'accidents plus sérieux.

Les phénomènes d'intoxication généralisée que l'on voit dans l'observation de M. Bory, ont été précédés de petits troubles digestifs.

Dans l'accident mortel relaté par M. May, les gros accidents sont précédés de : pesanteur d'estomac, quelques coliques, qui persistent, s'accroissent et s'accompagnent de vomissements.

M. Clément-Simon, dans la communication qu'il a faite le 10 juillet 1924 à la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie donne, parmi les résultats de ses essais de traitements par le Tréparsol, quelques observations où il relate des accidents analogues.

Dans un cas : Céphalée, nausées, le deuxième jour du traitement.

Diarrhée à la neuvième semaine.

Dans un autre cas : Vomissements et diarrhée à la deuxième semaine.

Ces deux petits incidents n'ont d'ailleurs pas fait arrêter le traitement et n'ont été suivis d'aucun phénomène plus grave.

Dans l'érythème du neuvième jour à type de rougeole, rapporté par M. Milian, le malade avait présenté de la céphalée et des vomissements. Dans l'observation par le même auteur d'un érythème du neuvième jour à type de

rubéole, la malade souffre de céphalée et est prise de vomissements nocturnes.

Ces petits accidents sont, nous l'avons dit, extrêmement fréquents. Il semble d'ailleurs qu'on puisse les réduire, soit en faisant prendre la médication au cours des repas, soit en fragmentant les comprimés, et en les faisant absorber en un assez grand nombre de fois.

Il faut encore noter que souvent, un malade supportant très bien son traitement au début, devient brusquement intolérant à la suite par exemple d'un excès de table ou d'un excès alcoolique, vraisemblablement à cause d'une petite défaillance hépatique.

Nous parlerons d'ailleurs au chapitre de la prophylaxie de l'importance qu'il faut attribuer à ces petits troubles digestifs.

3° ACCIDENTS ERUPTIFS

A) *Erythèmes* : Nous rapportons ici plusieurs observations de ces accidents :

a) **Deux érythèmes du neuvième jour provoqués par le Tréparol, per os**, par MM. Milian et Lafourcade (Bulletin de la Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie, 1925, pages 352-53-54-55-56).

OBSERVATION N° 1. — Mme L..., âgée de 46 ans, journalière, vient consulter pour une grosseur de la joue droite ayant débuté en Décembre 1923.

Diversement traitée, sans résultats, par l'arrachement de trois molaires supérieures et deux incisions n'ayant donné lieu à aucune issue de pus, elle vient à l'Hôpital St-Louis le 23 Mai.

Il s'agit d'un vaste syphilome de la joue qui a été jusqu'alors méconnu dans sa nature.

L'enquête ne permet pas de retrouver la syphilis chez cette femme. Il faut noter qu'elle a mis au monde un enfant avant terme né avec une imperforation de l'anus.

La séro-réaction de Wassermann est fortement positive. Un traitement au tréparsol per os est institué.

Le 28, elle prend 0 gr. 50 ; le 29 et les jours suivants, 1 gr. Dès le 1^{er} avril, on constate l'amélioration de la lésion. Toute la zone périphérique s'est assouplie et a rétrocedé. Il ne reste plus qu'un noyau central de la largeur d'une pièce de 5 frs, très infiltré, d'aspect violacé.

Le 2 avril : coryza léger, sans température. Dans la nuit du 3 au 4, la malade est prise de frissonnements, avec céphalée, vomissements, sueurs abondantes.

Le 4 au matin, température à 39°7. Pouls à 108. Rien à l'examen général, pas d'albumine dans les urines. Léger enrouement se traduisant objectivement par une pharyngite peu marquée. On constate seulement une plaque érythémateuse, un peu cedémateuse à la région épitrochléenne droite, débordant en avant et en arrière et ayant une superficie d'environ 10 cm. sur 5 cm.

On cesse le Tréparsol.

Le 5 avril, apparition d'une éruption érythémato-papuleuse, diffuse, non prurigineuse. Elle est nette aux membres et respecte la face. Son aspect est morbillieux. Les papules varient de la dimension d'une lentille à celle d'une pièce de 50 centimes. Par places, elles confluent en placards. Celui qui existait la veille dans la région épitrochléenne est fortement étendu. La température demeure à 39°5, le pouls à 104.

Le lendemain, 6 avril, rétrocession de l'éruption qui pâlit dans son ensemble. La température redescend à la normale. On ne constate aucun autre signe pathologique.

Un examen hématologique pratiqué par M. Lafourcade donne comme résultats :

Globules rouges	4.620.000
Globules blancs	5.100
dont : polynucléaires neutrophiles :	65
gr. mononucléaires 2	
moyens monos. 16	
17 lymphocytes %	
pas d'éosinophiles.	

Le 7 avril, l'éruption persiste encore, comme en pointillé. Elle est plus pâle, mais plus étendue et plus folliculaire que les jours précédents.

La langue est saburrale, les amygdales sont un peu rouges. Pas de stomatite ni d'érythème du voile palatin.

Les ganglions lymphatiques qui avaient été recherchés soigneusement les jours précédents se révèlent à cette date pour la première fois. On trouve des ganglions axillaires gauches, inguinaux, sous maxillaires, du volume d'une grosse noisette. La température et le pouls sont normaux.

Le 8 avril, l'éruption est presque éteinte, sauf aux membres inférieurs où on note encore un peu d'érythème. La malade est apyrétique. On décide de lui redonner deux comprimés de 0 gr. 25 de Tréparsol, l'un à 2 heures, l'autre à 4 heures $\frac{1}{2}$ de l'après-midi. Vers 23 heures : violente céphalée, mais sans vomissements ni frissons.

Le 9 avril, la céphalée a disparu, mais la température est de nouveau à 40°, le pouls à 104.

L'éruption reparait, plus rouge, plus confluyente, plus papuleuse que la première fois. Son aspect est plus morbillieux et plus urticarien. Elle s'étend à la totalité des membres inférieurs, tout à fait confluent à la face antérieure de la cuisse droite qui est envahie d'une rougeur diffuse. Il en est de même aux membres supérieurs. Le gauche est pris en totalité à la partie toute supérieure du bras. A droite, l'avant-bras seul est atteint, l'éruption dépassant à peine le pli du coude. Le reste du corps est respecté.

La face est atteinte, avec léger œdème des paupières. Cette

fois-ci, les ganglions inguinaux gauches sont plus volumineux. On constate aussi l'augmentation des ganglions sous-maxillaires et du ganglion épitrochléen droit du volume d'une bille. Les lèvres sont fuligineuses, la langue un peu sèche et il existe un léger énanthème du voile du palais.

On supprime le Tréparsol.

Le 10 avril, la température retombe à 37°. L'éruption pâlie n'est presque plus visible. L'énanthème et l'œdème des paupières ont disparu. Les ganglions inguinaux sont beaucoup moins gros.

Le 17 avril, tout étant complètement rentré dans l'ordre, on redonne seulement 0 gr. 25 de Tréparsol. Huit heures après l'absorption, la malade est prise de vomissements et de céphalée.

Le 18 avril, on constate un erythème généralisé, sans prurit. La gorge est rouge.

Le 19 avril, l'érythème a considérablement pâli. La température, qui s'était élevée à 38°4 est redescendue à la normale.

Le 20 avril, on redonne 0 gr. 25 de Tréparsol. On ne constate pas de traces d'éruption ; la malade ne se plaint d'aucun signe fonctionnel. Il existe seulement une adénopathie légère avec persistance de l'épitrochléen droit.

A partir de ce jour, le Tréparsol est continué jusqu'à la sortie de la malade de l'hôpital, à la dose de 0 gr. 25, jusqu'au 23 avril ; de 0 gr. 50 à partir de cette date, dose qu'elle continuera chez elle.

L'administration du médicament n'a donné lieu à aucun autre trouble, sauf un peu de rougeur très légère et diffuse de l'abdomen, apparue le 22 avril et disparue très rapidement sans laisser de traces.

La malade sort de l'hôpital le 26 avril, guérie de son syphilôme. Un examen hématologique, à cette date, donne des résultats semblables au premier.

OBSERVATION N° 2. — Mlle C..., âgée de 23 ans, sténo-dactylo, entre le 28 Mars 1925 pour une éruption, accompagnée de céphalée violente plus marquée la nuit que le jour, le tout ayant

fait son apparition vers le milieu de mars. Il s'agit d'une roséole syphilitique caractéristique à éléments extrêmement nombreux, confluents à certains points. Il y a des syphilides papulo-érosives à la grande lèvre gauche.

On constate une adénopathie généralisée du type secondaire : les chaînes cervicales, jugulaires, inguinales, les ganglions mastoïdiens et sus-épitrochléens gauches sont pris. Les ganglions sont durs, du volume d'une lentille à un petit pois, non douloureux. La réaction de Bordet-Wassermann est fortement positive.

Il n'est pas possible de retrouver la trace de l'accident primitif.

Dans les antécédents héréditaires et personnels, on ne trouve rien de notable à signaler, à l'exception d'une scarlatine dans l'enfance.

Elle est mise immédiatement à un traitement anti-syphilitique par le Tréparsol per os. Le 29 Mars, elle prend deux comprimés de 0 gr. 25. Le 30 Mars, quatre comprimés sont absorbés et cette dose quotidienne de 1 gr. est continuée pendant plusieurs jours.

Dès le 1^{er} Avril, on constate que les syphilides papulo-érosives sont presque entièrement effacées et que la roséole est en partie éteinte.

Le 3 Avril, apparaît brusquement, sans angine préalable, une adénopathie sous-angulo-maxillaire droite, assez douloureuse, de la dimension d'un œuf de poule. La gorge est très légèrement rouge, et la langue saburrale.

Le 4 Avril, les mêmes signes persistent. On cesse le Tréparsol. La malade présente dans la soirée un grand malaise général. A l'examen on ne trouve aucun signe objectif. La température est à 38°4, le pouls à 104.

Le 5 Avril, dans la soirée, la température s'élève à 39°, le pouls est à 112. La malade est prise de vomissements nocturnes et accuse un violent mal de tête.

Le 6 Avril, la malade se sent encore plus fatiguée. La température à 39°6 le matin, est à 40°2 le soir. Le pouls est à 120. Le

léger énanthème buccal a disparu et il n'existe pas de coryza. Dans l'après-midi, apparaît une éruption d'apparence morbilliforme, sans prurit. Elle atteint le visage, le tronc entièrement, et les membres supérieurs. Les extrémités des membres sont relativement respectées.

Cette éruption consiste en petits éléments érythémateux, légèrement saillants, doux au toucher et d'aspect morbillieux.

Enfin, il faut signaler également trois selles diarrhéiques au cours de la journée. Il n'existe aucun autre symptôme, rien au cœur, rien aux poumons, pas d'albumine dans les urines.

Le 7 Avril, l'éruption est plus confluyente et forme une véritable nappe rouge rosée au devant du tronc. Elle est surtout marquée entre les deux seins et dans le dos. Aux joues, l'éruption est presque en nappe. Sur le front, elle se manifeste par de petites macules séparées.

Il existe encore deux ou trois ganglions axillaires du volume d'une petite noix. Les ganglions sous-maxillaires, parotidiens et mastoldiens existent également.

La malade se sent un peu mieux. La température à 40° le matin est redescendue le soir à 39°2.

L'examen hématologique fait par M. Lafourcade donne :

Globules rouges	4.710.000
Globules blancs	4.500

Le pourcentage leucocytaire donne :

polynucléaires neutrophiles	62
gr. mononucléaires	3
moyens monos	8
lymphocytes	27
pas d'éosinophiles.	

Le 8 Avril, l'éruption a pâli dans son ensemble, conservant l'aspect morbillieux à la partie toute supérieure du thorax, à l'hypogastre, aux membres inférieurs ; mais elle est devenue diffuse et d'aspect scarlatineux, très pâle sur le reste du corps.

Les divers ganglions, et en particulier les cervicaux, ont con-

sidérablement diminué. L'état général est redevenu excellent. On constate à ce jour un léger enduit pultacé sur l'amygdale gauche qui est douloureuse.

Le 9 Avril, l'éruption est presque éteinte. Les ganglions ont repris leur volume normal à l'exception du ganglion sous-maxillaire qui est encore de la dimension d'une petite dragée.

Le 13 Avril, tout est rentré dans l'ordre.

Un nouvel examen hématologique donne des résultats semblables au premier :

Globules rouges	4.740.000
Globules blancs	5.200

Le taux des polynucléaires s'est élevé de 62 à 76 %.

Le 17 Avril, le Tréparsol est repris à la dose de 0 gr. 50 par jour. Il n'est apparu aucune éruption, aucun phénomène général.

Le 22 Avril, la malade prend 1 gr. de Tréparsol par jour, dose soutenue jusqu'à sa sortie de l'hôpital, le 6 Mai. Le médicament est parfaitement bien toléré. La roséole et les lésions de la grande lèvre ont disparu. Il persiste seulement des petits ganglions inguinaux.

Un dernier examen hématologique fait le 6 Mai montre :

Globules rouges	4.860.000
Globules blancs	10.200

Les proportions des divers leucocytes entre eux sont normales.

La malade sort de l'hôpital et continue chez elle le Tréparsol, qu'elle prend encore à ce jour à la dose de 1 gr. par jour sans aucun inconvénient.

Depuis sa sortie (6 Mai), trois séro-réactions de Bordet-Wassermann se sont montrées négatives.

M. Milian conclut à l'origine biotrope de ces érythèmes. Ce ne sont pas des érythèmes toxiques. En effet :

— Ils apparaissent au début du traitement, avant que l'organisme soit imprégné par l'arsenic.

— Ils sont accompagnés de phénomènes généraux infectieux et d'adénopathie de même nature.

— Les examens hématologiques, enfin, ont toujours montré l'absence d'éosinophilie, qui accompagne toujours l'érythrodermie arsenicale.

M. Flandin, à la même séance, rapporte l'observation suivante et conclut aussi à l'origine biotropique des accidents qu'il a observés :

b) M. Flandin (Communication à la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie, 1925, page 358. — Séance du 9 Juillet 1925).

Une jeune femme de 24 ans, hérédosyphilitique, ayant fait l'an dernier une fausse-couche spontanée au troisième mois, est mise, au deuxième mois d'une grossesse nouvelle, au traitement par le Tréparsol. Ce médicament est pris quatre jours par semaine à la dose quotidienne de 0,50, 0,75, puis 1 gr. par jour à chaque série. Au début de la troisième série : catharre oculaire, pharyngo-trachéite, signe de Köplick, adénopathie cervicale, enfin, éruption morbilliforme pendant trente-six heures avec desquamation furfuracée consécutive. Température montant progressivement à 39°8 et tombant à la suite de l'éruption.

En somme, tableau classique de la rougeole. Notons que la malade avait eu dans l'enfance la rougeole et la rubéole.

Dix jours après le début des accidents, la malade étant parfaitement guérie, la reprise du Tréparsol (0,50) détermine une nouvelle poussée de température avec vomissements incoercibles et crise nerveuse.

M. Jean Meyer, a eu l'occasion d'observer un accident de même nature chez un de ses confrères :

c) **Un érythème du neuvième jour**, par M. Jean Meyer.

Le Docteur X..., à la suite d'une diarrhée, prend le 10 Septembre 1926, du Tréparsol, pendant trois jours, à la dose d'un comprimé par jour. La diarrhée cesse immédiatement.

Subitement, le 19 Septembre, il souffre d'une angine et il y a une ascension thermique. Le 20 Septembre, il présente une éruption tout à fait typique de rubéole. La température, à 39°, se maintient à ce niveau pendant quarante-huit heures, et revient à la normale.

La guérison a été complète le 24 Septembre, c'est-à-dire au cinquième jour.

(Il est à noter que l'adénopathie a été très peu importante, surtout comparée à la fièvre et à l'éruption.)

De même que M. Milian, M. Jean Meyer ne discute pas l'origine biotrope de cette éruption.

M. Delmas communique à la Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie, le 8 juillet 1926, l'observation suivante :

d) **Eruption artificielle localisée à élément unique à la suite d'ingestion de Tréparsol**, par M. Delmas (de Cherbourg). (Bulletin de la Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie, 8 Juillet 1926, page 499.)

Une psoriasique de 68 ans, syphilitique très ancienne, que nous avons traité, sans incident, par des injections intra-veineuses de novar, à doses croissantes de 0,15 à 0,75, en trois séries consécutives de neuf injections chacune.

Nous mettons ensuite la malade au Tréparsol. Après six semaines de ce traitement à la dose de trois comprimés à jeun, le matin, pendant quatre jours, suivis de trois jours d'interruption, la malade vient nous montrer une plaque rouge survenue sur la joue droite. Cette plaque est ovalaire, à petite extrémité effilée

en queue de poire, des dimensions d'une demi paume de main, d'un rouge tirant sur le lie de vin, nettement circonscrite, légèrement saillante et oedémateuse. On dirait une plaque d'érysipèle, mais sans bourrelet. La malade éprouve à ce niveau une assez vive cuisson.

On cesse le Tréparsol. La plaque pâlit progressivement, et disparaît en dix jours environ, après avoir desquamé légèrement. Nous achevons la cure par cinq injections de Quinby.

Malgré nos conseils, la malade revient au Tréparsol. Dès la première ingestion (trois comprimés) la même plaque se reproduit au même endroit. On cesse le Tréparsol. La plaque disparaît en une dizaine de jours, comme la première fois.

Sur la demande de la malade, qui tient à son médicament, nous tentons une cure de désensibilisation en partant d'une fraction de comprimé, grosse comme un grain de millet et en augmentant la dose progressivement. Au bout de quinze jours, trois comprimés étaient absorbés sans inconvénient et une cure de six semaines put être faite sans incident.

Au bout d'un mois de repos, la malade recommence une cure. La même plaque se reproduit, toujours au même endroit, mais cette fois-ci après trois jours de Tréparsol.

La malade renonce à ce traitement.

Enfin, M. Milian, a observé un érythème, mais accompagné de polynévrite :

e) **Erythème et polynévrite par le Tréparsol**, par M. G. Milian. (Revue Française de Dermatologie et de Vénérologie, 1927, pages 91-92).

Mme T..., âgée de 27 ans, est mise au Tréparsol à cause de symptômes généraux divers qu'il me semble possible de mettre sur le compte de la syphilis héréditaire (anémie, asthénie, etc.) et qu'il était d'autant plus vraisemblable de ranger sous cette étiologie, malgré un Wassermann négatif, que je soignais la

mère pour des accidents de Syphilis en activité avec Wassermann positif. Mme T... était née postérieurement à l'infection syphilitique de sa mère.

Mme T... prit des comprimés de Tréparsol à 0 gr 25 au nombre de deux par jour. Après le sixième comprimé, pris le matin du jeudi 13 Janvier, elle fut prise de douleurs d'estomac et de vomissements qui augmentèrent d'une manière progressive et obligeaient la malade à s'aliter.

En même temps, à ce que nous dit la malade, une éruption (que nous n'avons pas vu d'ailleurs personnellement, mais qui, au dire de Mme T... ressemblait à une éruption de scarlatine) se développa sur les bras et un peu sur le corps. La température était de 38°5. Le vendredi, elle fut de 38°5 le matin, 39°5 le soir. Le samedi 15 janvier, 39°5 le matin, 39°5 le soir. Le dimanche 16, 38°5 le matin, 38°6 le soir. Le 17, il n'y avait plus de fièvre, mais la malade ressentit de violentes douleurs dans les pieds et les jambes qui l'empêchaient de se tenir debout ou même simplement assise sur son lit. Il lui semblait qu'elle avait comme une corde douloureuse aux deux mollets quand elle était couchée ou assise sur son lit. Dans la station debout, ces douleurs disparaissaient. C'est à ce moment que je fus appelé pour voir la malade qui était restée au lit à cause des fortes douleurs qu'elle éprouvait dans les jambes, surtout à gauche, et qui consistaient en de véritables élancements, analogues à des douleurs fulgurantes. Il y avait de la douleur à la pression des masses musculaires des mollets. Appelé à son domicile, je pus constater à ce jour la disparition du réflexe achilléen gauche et la conservation du droit ainsi que celle des réflexes rotuliens (17 janvier). Il y avait également de la douleur dans les bras et les épaules. Le 26 janvier, l'état douloureux subjectif s'était considérablement amendé, mais les réflexes achilléens étaient complètement abolis.

Le 31 janvier, les symptômes fonctionnels étaient légèrement améliorés et on constatait déjà une tendance au retour des réflexes achilléens, dont le gauche était normal et le droit un peu

diminué. Les réflexes rotuliens étaient conservés, mais le gauche était cependant en légère diminution.

Ayant reexaminé Mme T... le 7 février, je constatais chez elle la réapparition complète des deux réflexes achilléens, aussi normaux qu'auparavant.

M. Milian conclut :

« L'intoxication par le Treparsol n'est pas ici douteuse. Elle s'est accompagnée de phénomènes généraux, en dehors de l'éruption, qui ont porté presque exclusivement sur les nerfs moteurs et sensitifs périphériques. Dans les derniers temps, la malade se plaignait encore d'une grande lourdeur des bras et ne pouvait mettre la main sur la tête qu'avec la plus grande difficulté. Elle avait maigri d'une façon très appréciable ayant perdu 5 kilos depuis le 13 janvier, c'est-à-dire en un mois.

L'évolution névritique, en même temps que l'éruption et d'autres phénomènes d'intolérance stomacaux, nous prouvent bien ici qu'il s'est agi d'une polynévrite toxique, indéniable, du fait des douleurs subjectives et objectives, de l'abolition du réflexe achilléen, et des phénomènes parétiques survenus dans le domaine des extenseurs des membres supérieurs.

Enfin, M. Clément-Simon, rapporte dans la communication qu'il a faite à la société de Dermatologie et de Syphiligraphie le 10 juillet 1924, deux cas d'éruptions au cours de traitements par le Tréparsol :

f)A la quatrième semaine d'un traitement, il a constaté

une éruption urticarienne qui dure trois jours. Traitement non arrêté.

g)A la quatrième semaine d'un autre traitement, il constate une éruption généralisée à type urticarien, à petits éléments, les uns puñctiformes, les autres circinés. L'éruption tendait à disparaître avec l'arrêt du traitement et reparaisait avec la reprise du Tréparsol.

Arrêt du traitement.

4°) CRISE NITRITOIDE

Crise nitritoïde au cours d'un traitement d'une hérédo-spécifique après ingestion de 0 gr. 50 de Tréparsol, par M. Fernet (Bulletin de la Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie, 10 Juillet 1924, page 396).

Il s'agissait d'une jeune fille hérédo spécifique, atteinte de kératite interstitielle, de surdité et d'une insuffisance aortique. Depuis longtemps, elle était soignée par le mercure.

Les injections intra-veineuses étaient impossibles chez elle à cause d'une adiposité considérable. Nous avons essayé les injections intra-musculaires de Sulfarsénol, mais cette médication n'avait pas été tolérée. Même à petites doses, le sulfar provoquait de la fièvre et des érythèmes fugaces.

Nous avons donc prescrit le Tréparsol, et comme nous connaissions l'intolérance de notre malade aux préparations arsenicales, nous avons commencé à toutes faibles doses : deux comprimés de 0 gr. 25. Le médicament ayant été pris le matin à jeun, il n'y a rien à signaler dans la matinée.

Brusquement, vers 2 heures, elle fut prise de congestion du visage, de vomissements. Le soir même, on constatait un érythème intense généralisé. La température dépassait 40°. Le lendemain, l'érythème persistait et le thermomètre marquait encore 39°5. Le surlendemain, tout rentrait dans l'ordre. Il s'agissait d'une crise nitritoïde typique retardée, plus retardée même que lorsqu'elle survient après un injection intra-musculaire.

Enfin, nous avons encore à établir un chapitre spécial pour relater divers accidents rapportés par M. Guido-Izar, et qui ne sont ni des accidents mortels, ni des accidents hépato-digestifs, ni des accidents cutanés, ni des crises nutritoïdes. Il s'agit en l'occurrence de trois accidents observés à la suite d'ingestion de Stovarsol (employé par l'auteur pour le traitement d'amibiases à formes diverses) et qui, sans présenter de caractères absolument définis, relèvent par leur symptomatologie de l'intoxication arsenicale. Ces accidents ont d'ailleurs été assez sérieux pour motiver un arrêt de traitement.

M. Guido-Izar relate trois accidents qu'il rapporte à une intoxication arsenicale, due au Stovarsol, et qu'il a observés au cours de traitements de trois cas d'Amibiase intestinale chronique, par ce médicament.

Caractères de l'hypersensibilité au Stovarsol, par M. Guido-Izar (3 observations) de l'Institut de Pathologie et de Sémiologie médicale de l'Université de Catane (Communication au Circolo di Cultura di Catania. — Séance du 28 Septembre 1924. (Paris Médical, 8 août 1925, page 139).

OBSERVATION N° 1.

C... M..., rentier, âgé de 56 ans, de Paterno : Amibiase intestinale à poussées, en phase de reprise aigue.

Après dix jours de cure par le Stovarsol, à la dose de deux pastilles par jour (en tout 5 gr. de Stovarsol), le matin du onzième jour, le malade prend sa pastille habituelle. Quatre heures après : sensation de froid aux extrémités, asthénie profonde, tachycardie, vertiges, phénomènes de collapsus, suivis d'une réascension thermique à 38°, qui cessa dans la nuit.

Le jour suivant, le malade, n'ayant pas imputé au Stovarsol les événements observés la veille, absorbe à nouveau une pastille de 0 gr. 25. Trois heures après, réapparition des phénomènes déjà signalés, avec une bien plus grande intensité. Etat grave. Température à 39° dans la soirée. Le retour à l'état normal se produit lentement, en une semaine environ.

OBSERVATION N° 2.

C... G..., avocat, 50 ans, de Pizza Armerina : Amibiase intestinale chronique à forme diarrhéique.

Du 16 au 20 Avril, le malade a pris deux pastilles par jour de 0,25 chacune de Stovarsol (2 gr. en tout). Le dernier jour de la cure, frissons, cyanose des extrémités et fièvre. Après une série d'émétine, le matin du 25 Mai, on commence une nouvelle cure de Stovarsol, avec une demi-pastille. Dans l'après-midi, frissons, sensation d'horripilation, cyanose des extrémités, pâleur du visage, douleurs diffuses, puis somnolence, température à 40° et tachycardie. La fièvre dura toute la nuit et la matinée du jour suivant, puis céda lentement, laissant le malade dans une profonde prostration.

OBSERVATION N° 3.

R... R... A..., rentier, 45 ans, de Catane : Amibiase intestinale chronique, avec péri-colite adhésive.

La première période de cure, avec vingt-huit pastilles de Stovarsol (7 gr.) à la dose de une à deux pastilles par jour fut bien tolérée.

Après trente jours de repos, on commence une nouvelle série avec deux pastilles le premier jour. Le matin du deuxième jour, on donne une pastille de 0,25 de Stovarsol. Trois heures après. Frissons intenses, cyanose des extrémités, tachycardie, vertiges, collapsus. Dans l'après-midi, température à 38°. Le lendemain, apyrexie, asthénie profonde. Dans l'après-midi, réascension thermique à 38°, qui disparut dans la nuit.

CHAPITRE III

CHAPITRE D'ENSEMBLE

Etiologie des Accidents - Pathologie des Accidents - Comparaison avec les Accidents dus aux médicaments arsenicaux autres que les Phénylarsinates

1°) ETIOLOGIE DES ACCIDENTS

Parmi les accidents que nous venons d'énumérer, il en est qui doivent reconnaître comme étiologie :

- a)l'arsenic lui-même ;
- b)le biotropisme ;
- c)le choc.

a) *Etiologie arsénicale.*

A cette étiologie nous pouvons rapporter un grand nombre des cas relatés dans les observations précitées.

Les cas mortels observés, l'un par M. May, l'autre par

M. Jean Meyer, le troisième par MM. Dargein et Dore, sont dus à une intoxication arsenicale et relèvent comme étiologie de l'Arsenic lui-même.

Les deux derniers accidents reconnaissent comme processus pathologique, le premier, une intoxication arsenicale suraiguë, et le deuxième, l'apoplexie séreuse; quand à celui communiqué par M. May, discuté en 1926 au Congrès de Bruxelles par M. Clément Simon, il semble qu'on puisse le rapporter aux accidents d'intoxication tels qu'en produit l'Acide arsénieux, accidents revêtant la forme cérébro-spinale, avec paralysies.

Relevant de la même étiologie, nous citerons le cas d'intoxication par le Stovarsol (M. Bory), les troubles digestifs graves dont a souffert le malade de M. Guido-Izar après ingestion de Stovarsol, les trois autres observations de ce même auteur qui relatent des accidents présentant tous les symptômes de l'intoxication arsenicale.

Enfin, tous les petits accidents digestifs si fréquents au cours de traitements par le Tréparsol et le Stovarsol (nausées, diarrhée, vomissements, céphalée) se rapportent eux aussi à la même étiologie.

La polynévrite accompagnée d'érythème (M. Milian) reconnaît comme origine, en ce qui concerne en tous cas les phénomènes nerveux, l'intoxication arsenicale avec prédominance des troubles portant sur les nerfs moteurs et périphériques. C'est une polynévrite toxique.

b) *Etiologie biotropique.*

Le biotropisme est évidemment la cause des diverses manifestations éruptives dont nous avons parlé :

- Deux érythèmes du 9^e jour (M. Milian).
- Un érythème du 9^e jour. (M. Jean Meyer).
- Une éruption artificielle localisée à élément unique (M. Delmas).

— Les diverses éruptions que M. Clément-Simon, lui-même, a vu survenir au cours de ses traitements d'essai par le Tréparsol.

c) *Choc.*

Le choc est à l'origine de la crise nitritoïde relatée, par M. Fernet, comme à l'origine de toute crise nitritoïde, d'ailleurs.

**2°) COMPARAISON DES ACCIDENTS
DUS A L'INTOXICATION PAR LE STOVARSOL
ET LE TREPARSOL AVEC LES ACCIDENTS
DUS AUX INTOXICATIONS
PAR LES AUTRES ARSENICAUX**

La toxicité des arsenicaux, va en croissant, des phénylarsinates dont le radical est pentavalent, à l'acide arsénieux (arsenic métallique) en passant par un état intermédiaire correspondant aux arsénobenzènes (radical trivalent).

Avec tous les arsenicaux on a observé des accidents tels que ceux que nous venons de rapporter. Nous ne parlerons pas des autres manifestations de l'intoxication arsenicale car elles n'ont pas à figurer dans cette étude, n'ayant justement pas été observées avec les phénylarsinates dont nous nous occupons.

1°) *Accidents mortels.*

Ceux que nous rapportons ici sont de deux sortes.

Deux d'entre eux présentent le type de l'apoplexie séreuse, et le troisième, l'allure d'une hémiplegie.

Avec les arsénobenzènes, il a été fréquent d'observer des cas assez nombreux de mort par apoplexie séreuse. Les symptômes sont tout à fait comparables, identiques même.

Même début après une véritable incubation de quelques jours, puis céphalée, nausées, vomissements, puis contractures, convulsions, coma, cyanose et mort.

Avec l'acide arsénieux il faut tenir compte de ce que l'intoxication par ce corps est due à l'ingestion de doses massives, jamais approchées avec les arsénobenzènes ou les phénylarsinates. Les symptômes se déroulent pourtant dans le même ordre, savoir :

- 1° Phase de gros troubles hépato-digestifs ;
- 2° Phase de rémission ;
- 3° Mort.

D'autre part, M. Balthazard insiste sur ce fait que l'on retrouve toujours les symptômes de l'intoxication par l'acide arsénieux dans l'apoplexie séreuse : les vomissements, l'asthénie, l'hypotension, les contractures.

Il y a une sorte de résumé des symptômes d'intoxication par l'acide arsénieux.

Enfin, il existe une forme d'intoxication par l'acide arsénieux, assez rare d'ailleurs, et se traduisant par :

Coma d'emblée, convulsions, et — fait extrêmement intéressant — paralysies, et mort.

Il semble qu'on puisse rapporter le cas de mort relaté par M. Et. May à cette forme d'intoxication arsenicale, ce qui expliquerait assez bien l'hémiplégie dont la malade était frappée.

2°) *Accidents hépato-digestifs.*

Nous n'insisterons pas sur cette catégorie d'accidents, assez fréquents, et que l'on retrouve aussi bien avec les arsénobenzènes qu'avec l'acide arsénieux. Ils sont d'ailleurs à l'origine de tout accident sérieux.

3°) *Accidents éruptifs.*

Ils sont de deux sortes. Les uns sont d'origine biotro-
pique, les autres d'origine toxique. Les travaux de M. Milian ont assez éclairé la question pour qu'il nous soit permis de ne pas insister plus longuement sur cette catégorie d'accidents observés eux aussi, tant avec les arsénobenzènes qu'avec l'Arsenic métallique.

4°) *Crises nitriloïdes.*

Elles paraissent beaucoup moins fréquentes qu'avec les arsénobenzènes. Dans la thérapeutique arsénobenzolique, en effet, elles sont d'observation courante.

Enfin il est une classe d'accidents observés avec les autres phénylarsinates et jamais avec ces deux acides acetyl et formylaminooxyphénylarsinique. Ce sont des accidents d'ordre nerveux — intéressant principalement le nerf optique, allant parfois jusqu'à l'amaurose.

CHAPITRE IV

Prophylaxie des Accidents qui peuvent survenir au cours de traitements par le Stovarsol ou le Tréparsol

Prophylaxie

La prophylaxie des accidents survenant au cours de traitements par les Phénylarsinates pris per os, comporte :

a) *L'essai du médicament*, à doses excessivement faibles et lentement progressives. Il ne faut pas faire de traitement d'assaut brutal. La pleine dose thérapeutique doit seulement être atteinte au cours de la deuxième semaine du traitement. Il est bien connu en effet que les malades sont plus ou moins tolérants à l'arsenic. Parmi eux, certains supporteront de grosses doses d'arsenic sans aucun incident, alors que d'autres, pour des doses minimales, présenteront des accidents parfois très graves. Il faut en un mot tâter la susceptibilité du malade au médicament arsenical qu'on lui prescrit.

b) *La surveillance du malade*. L'attention doit être por-

tée vers les *petits signes d'intolérance* à ces médicaments. On doit les bien connaître, si l'on veut avoir la certitude d'éviter des accidents sérieux.

Petits signes d'intolérance. Ce sont :

des petits troubles digestifs :

tels que : Céphalée et malaises stomacaux ;

Diarrhée et vomissements ;

des petits troubles hépatiques, se traduisant par :

Subictère ;

Gros foie, exceptionnellement douloureux ;

des petites éruptions urticariennes.

Nous rappelons ici qu'il peut être possible de faire cesser les troubles hépato-digestifs en changeant le mode d'administration de la médication — c'est-à-dire, la faire absorber au cours des repas — ou fragmenter les comprimés.

Nous voulons insister sur l'énorme importance qu'a le *gros foie comme signe d'alarme*. Il est absolument essentiel de pratiquer systématiquement — sans exception — la palpation du foie chez tout malade soumis à l'un ou l'autre de ces traitements.

Il est extrêmement fréquent, chez de tels sujets, de trouver un gros foie, d'ailleurs non douloureux. Il faut alors se méfier.

En plus de cette palpation systématique du foie, il faut étudier d'une manière aussi absolue, et successivement :

— 1° Le vésicule biliaire.

Elle doit être examinée attentivement, et la recherche des points douloureux doit être faite soigneusement. Les

signes de lithiase biliaire indiquent la plupart du temps un mauvais fonctionnement hépatique et doivent éveiller l'attention du praticien.

— 2° La langue.

Tout indice de gêne digestive, toute langue chargée, saburrale, doit être un appel à la prudence.

— 3° Le ballonnement du ventre.

Qui fait pressentir des troubles digestifs, en étant quelquefois leur seule manifestation ; de même que la constatation d'une langue sale, sa constatation doit faire souvenir au médecin que le produit qu'il emploie est toxique.

Quelle est la valeur de ces petits signes d'intolérance ?

On peut se demander si l'apparition d'un quelconque ou de plusieurs de ces signes doit faire cesser d'une manière absolue la médication, ou si on a le droit, moyennant certaines précautions, de continuer l'administration du produit.

La politique de la prudence — consistant à donner des petites doses, lentement progressives — est très recommandable. Mais alors, se présente un très gros inconvénient. L'acide formylaminooxyphénylarsinique est utilisé très fréquemment dans le traitement abortif de la syphilis. L'acide acetylaminooxyphenylarsinique a connu la même indication avant d'être spécialisé pour traiter des amibiases et des troubles digestifs. Pour employer ces médicaments dans ce sens, il est absolument indispensable de faire appel, dès le début de la cure, à des doses relativement élevées, trois à quatre comprimés par jour,

pendant quatre jours. Nous sommes loin alors de la prudence ! Faut-il dire qu'il faille abandonner le traitement abortif de la syphilis par ces médicaments ? Certes non.

Mais, pour résumer, il semble qu'il soit sage d'utiliser deux méthodes, suivant les sujets auxquels le médicament est ordonné.

Si on a affaire à un enfant — mais ici, la question du traitement abortif précoce se pose excessivement rarement — ou à une femme enceinte, il y a lieu d'adopter la technique prudente, et d'aller doucement — très doucement même — $1/2$ ou même $1/4$, puis $1/2$, puis 1 comprimé par jour au début, en arrivant très progressivement et suivant une courbe douce, à la dose utile.

Si le sujet est robuste — bien portant — et si aucune tare ne l'amoindrit (ne jamais oublier l'examen hépatique), alors on peut adopter la technique rapide. D'emblée trois à quatre comprimés par jour — pendant quatre jours — suivis de repos. Il faut toujours penser, bien entendu, à surveiller son malade, et le moindre signe d'intolérance doit commander impérieusement la prudence.

c) Enfin, d'une part, pour éviter de donner de trop grosses doses d'arsenic, et, d'autre part, pour bénéficier de l'énorme avantage qu'il y a à surveiller son malade, on peut préconiser un traitement mixte, soit arsenico-mercuriel, soit arsenico-bismuthique, qui permettra de revoir le sujet, à l'occasion, de chaque piqure.

CHAPITRE V

CONCLUSIONS

Les accidents dus aux acides acetyl et formylamino-oxyphenylarsinique, c'est-à-dire aux phenylarsinates pris par voie buccale, sont moins fréquents que ceux dus aux arsenobenzènes.

Ils se divisent de la façon suivante :

1°) *Des accidents mortels.*

Dont nous rapportons trois cas, ayant revêtu tous les trois la forme nerveuse : un à type hémiplegique, deux à type d'apoplexie séreuse.

Ces trois cas sont discutés. Mais deux au moins nous paraissent si comparables à l'apoplexie séreuse arsenobenzolique qu'on doit admettre jusqu'à nouvel ordre la possibilité d'un tel accident à la suite d'ingestion de phenylarsinates.

2°) *Des accidents non mortels.*

Catégorie dans laquelle on peut ranger :

— des érythèmes, d'origine biotropique ou d'origine toxique ;

— des ictères ;

— des crises nitritoides.

Tous ces accidents sont également comparables en tous points à ceux dus aux arsenobenzènes.

3°) *Des petits accidents.*

Etat nauséux, diarrhée et surtout atteinte du foie.

Ces accidents, minimes, acquièrent pourtant de l'importance du fait que leur observation commande l'interruption du traitement.

C'est l'examen répété et systématique des malades soumis à de tels traitements qui permettra de dépister ces petits signes d'intolérance, extrêmement importants, surtout au point de vue de la prophylaxie des accidents plus sérieux.

4°) Malgré la facilité d'emploi des phenylarsinates administrables « per os », les malades doivent être surveillés avec le même soin, la même minutie, que s'ils étaient soumis à des piqûres d'arsenobenzènes. Il faut se souvenir que les sujets ainsi traités peuvent toujours se trouver sous la menace d'accidents aussi sérieux et aussi graves que ceux observés avec les arsenobenzènes.

Vu : le Doyen,

Vu : le Président de la Thèse,

ROGER.

GOUGEROT.

Vu et permis d'imprimer,

Le Recteur de l'Académie de Paris :

S. CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

- BENDA et BERTHEIM. — *Berichte*, 1908, XLI, p. 1657.
- BORY. — *Bulletin de la Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1923, p. 283-284.
- CHATELIER, MAHOUX, VALDIGUE. — *Bulletin de la Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1923, p. 279.
- DARGEIN et DORE. — *Société Médicale des Hôpitaux*, 1926, N° 2, p. 1653-1654-1655.
- DELMAS. — *Bulletin de la Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1926, p. 499.
- ERLICH et HATA. — *Die Experimentelle Chemotherapie der Syphilosen*.
- FERNET. — *Bulletin de la Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1924, p. 396.
- FLANDIN. — *Bulletin de la Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1925, p. 357.
- FLANDIN et Cl. SIMON. — *Société Médicale des Hôpitaux*, p. 444-445.
- FOURNEAU. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1921, T. XXXV, p. 571.
- FOURNIER, GUENOT-SCHWARTZ. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1922, T. XXXVI, p. 53.
- FOURNIER, GUENOT-SCHWARTZ. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1922, T. XXXVI, p. 731.

GUIDO-IZAR. — **Communication au Circolo di Cultura di Catania**,
28 Sept. 1924. — **Paris Médical**, 8 Août 1925, p. 139.

LEVADITI et NOVARRO MARTIN. — **Annales Institut Pasteur**,
1922, T. XXXVI, p. 730.

MAY Etienne. — **Société Médicale des Hôpitaux**, 1926, N° 2, p.
1176.

MEYER Jean. — **Bulletin de la Société Française de Dermatologie
et de Syphiligraphie**, Avril 1929, p. 394-395-396-397-398-399.

MILIAN. — **Revue Française de Dermatologie et de Vénérologie**,
1927-1928.

MILIAN et LAFOURCADE. — **Bulletin de la Société Française de
Dermatologie et de Syphiligraphie**, 1925.

SIMON Clément. — **Bulletin de la Société Française de Dermato-
logie et de Syphiligraphie**, 1923-1924.

